

# 可降解材料在心血管介入治疗中的应用进展

田 认<sup>1</sup>, 陈 铀<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2022年9月16日; 录用日期: 2022年10月5日; 发布日期: 2022年10月12日

## 摘 要

生物可降解材料因具有相容性良好、材料本身及降解产物无毒、机械支撑性能适当和降解速度可控等特性, 目前已广泛应用到冠状动脉支架及封堵器领域, 使心血管介入治疗步入崭新的阶段, 给现代医学带来了极大进步。本文系统地综述了各种可降解材料在心血管介入治疗中的应用进展, 包括降解特性、临床实践、随访统计、前景展望等。

## 关键词

可降解材料, 支架, 封堵器, 生物相容性

# Application Progress of Degradable Materials in Cardiovascular Intervention

Ren Tian<sup>1</sup>, You Chen<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Heart Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 16<sup>th</sup>, 2022; accepted: Oct. 5<sup>th</sup>, 2022; published: Oct. 12<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Biodegradable materials have been widely used in the field of coronary stents due to their good compatibility, non-toxic materials and degradation products, appropriate mechanical support performance, and controllable degradation speed, taking percutaneous transluminal cardiovascular intervention to a new stage, and bringing great progress to modern medicine. This article systematically reviews the application progress of various degradable materials in cardiovascular interventional therapy, which includes degradation characteristics, clinical practice, follow-up sta-

\*通讯作者。

tistics, prospects and so on.

## Keywords

Biodegradable Material, Stent, Occluder, Biocompatibility

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

介入治疗是多种心血管疾病的重要治疗方法, 术中植入器械直接作用于病变处。理想的植入器械可简化术前准备、缩短愈合期。在医疗科技不断进步的背景下, 器械材料也在不断发展, 其发展是由合理巧妙应用现有材料及研发新材料共同推动的。其中, 生物可降解材料的应用, 被视为心脏介入治疗领域的又一里程碑式突破。就此, 本文对可降解材料在心血管介入治疗中的应用进展进行以下综述。

与传统支架相比, 生物可降解支架(biodegradable scaffold, BRS)既可保留药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)的理化优势, 又可定期降解支架主体和药物涂层, 减少了长期植入金属材料诱发血管壁炎症反应的可能。同时介入无植入, 利于靶血管再次介入治疗或行冠脉旁路移植术, 后期影像学检查亦不受影响[1]。支架框架和药物涂层共同组成可吸收分子材料, 构成 BRS 的核心。

## 2. 冠脉聚合物类 BRS

聚合物作为生物材料引领着现代医学的进步, 其中可降解聚合物有以下显著优势: 1) 不会引起持续的炎症反应; 2) 降解曲线与其功能适配; 3) 机械性能达到应用标准; 4) 其降解产物满足无毒、可吸收或排泄的基本条件。该材料常用于修复和更换人体受损部位, 可用于修复骨组织、矫形装置、牙科应用、心血管应用及药物输送[2]。其中聚乳酸是一种可生物降解的热塑性聚合物, 种类主要包括聚左旋乳酸(poly-L-lactic acid, PLLA)和聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA), 具有与宿主组织的生物相容性、疏水性和生物降解性, PLLA 是 BRS 最常用的聚合物材料[3]。PLLA 为结晶型聚合物, 通过水解酶将聚合物分解为可溶性单体, 然后单体可转化为丙酮酸并进入三羧酸循环, 生成水和二氧化碳后完全降解[4]。聚合物经静电纺丝技术制成的组织工程支架, 其超薄纤维直径和较大表面积比、体积比的结构特点, 对传递生物分子、表达生物信号及调节组织再生等都非常有利[5][6]。

### 2.1. 依维莫司洗脱聚乳酸支架

2006 年雅培公司研发了第一个用于人体的载药依维莫司洗脱聚乳酸支架(bioresorbable vascular scaffold, BVS), 支架丝厚度为 150  $\mu\text{m}$ , 骨架材料主要是 PLLA。2009 年 3 月, Patrick 等人的研究结果显示 BVS 支架植入 2 年后吸收良好, 无管腔再狭窄和支架内血栓形成[7], 后 BVS 进入临床应用。然而, 2017 年 Ziad 等[8]将 ABSORB 研究 2 年结果进行荟萃分析, 显示其与依维莫司洗脱金属支架相比, 并不能改善血管张力, 且可增加晚期管腔丢失, 尤其是靶病变相关心肌梗死和支架血栓发生率显著增加。后期 ABSORB-III 3 年研究结论也未达到研究者预期[9]。基于以上结果, 引发了对 BVS 支架的一些质疑, 2017 年 9 月, 雅培公司宣布 ABSORB BVS 支架全球停售。

第一代生物可吸收支架结构参数失当是失败的客观原因。此后, 在研及已投入临床的可吸收支架的

第一个改进方向为在保持足够支撑力的前提下优化结构参数, 支架厚度由此逐渐变薄, 从而避免了血液湍流的发生, 第二个改进方向是减少载药量, 促进内皮化均匀降解, 以减少结构脱落。

## 2.2. 生物可吸收冠状动脉雷帕霉素洗脱支架

NeoVas 是由乐普公司研制的国产新型生物可降解支架, 框架材料为 PLLA, 厚度 170  $\mu\text{m}$ , 宽度 180  $\mu\text{m}$  [10]。Neovas 随机对照 1 年研究的随访结果显示 NeoVas 支架的有效性和安全性均不劣于钴铬合金依维莫司洗脱支架(cobalt-chromium alloy everolimus eluting stent, CoCr-EES), 且 NeoVas 在 OCT 显示的支架内皮覆盖、支架贴壁和血管修复等方面还优于 CoCr-EES [11]。随后 2019 年在 CIT 大会公布 3 年临床结局中不良心血管事件发生率均相似, 无统计学差异[12]。虽然该支架厚度未改善, 但内膜增生速度和内皮覆盖率更具合理性, 进而使晚期支架断裂的发生率降低。基于上述研究结论, 2019 年 2 月 NeoVas 支架获国家药监局审批准予上市, 成为国内首个上市的生物可降解支架。

## 2.3. 生物可吸收雷帕霉素靶向洗脱冠脉支架

由我国自主研发的第二代生物可降解支架 Firesorb, 框架结构同样也是 PLLA, 独特前沿在于薄壁设计及低载药量。在结构参数方面有所优化, 支架厚度为 100  $\mu\text{m}$  (2.5 mm/2.75mm)或 125  $\mu\text{m}$  (3.0 mm/4.0mm), 薄壁可降低支架凸入管腔的程度, 改善局部血流动力学状态; 采用靶向释放单面载药设计可提高药物利用率, 促进内皮愈合减少血栓形成。在 FUTURE-I 试验中, 对纳入患者复查冠脉造影及 OCT 检查, 图像均示随着时间延长支架降解程度增加, 未见任何支架贴壁不良, 研究结果可见 Firesorb 支架治疗简单冠状动脉病变安全、有效[13]。随后 2021 年宋雷等[14]公布了 FUTURE-II 研究 1 年结果, 该研究通过对平均支架丝覆盖厚度和术后即刻的支架壁突出率方面的数据相比较, 均展示了 Firesorb 支架薄壁的有效性, 且后期随访中无器械相关血栓事件发生。Firesorb 已通过国家药品监督管理局的审查, 现已进入创新医疗器械的特别审批程序。

## 3. 冠脉金属合金 BRS

由于生物可降解材料具有多项优势, 研究人员着眼于拓宽材料范围, 借此寻求性能更优良的支架材料, 因此需对现有的材料进行改性或复合[15]。镁基、铁基金属由于具有良好的生物相容性和生物安全性, 在人体环境中可无毒降解, 金属材料本身也具备足够的力学性能, 因此正逐渐受到人们的关注[16]。

### 3.1. 镁合金

作为人体内所需的重要微量元素之一, 镁在医用材料中占有举足轻重的地位, 在人体环境中可降解为中间产物  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  及  $\text{H}_2$ , 最终被代谢吸收或被巨噬细胞吞噬[17]。但纯镁在体内的腐蚀速度较快, 使支架过早丧失径向支撑力而失效。就此科研人员提出一些方法, 比如合金法, 也就是加入一定比例的其他可降解合金元素, 以及表面改性处理, 在保持整体特性的同时改变合金表面的物相组成, 或制备复合材料, 经过物理或化学等方法将其他不同性质的材料进行组合制成具有更好性能的新材料, 进而减缓腐蚀速率、提高机械强度及优化生物相容性[18]。

作为最早开始研发的金属可降解支架, 德国百多力公司的 DREAMS 系列支架以镁离子金属作为主体, 可改进机械性能; 在表面覆盖紫杉醇药物涂层, 可有效抑制内膜增生, 最终支架在血管内完全降解。2010 年该支架进行首次人体植入, 随后 2013 年, Haude 等[19]首次发表了对可降解镁合金支架的应用价值和潜力的相关研究, 结果显示术后 12 个月未出现心源性死亡和支架血栓等严重不良事件。在此基础上进行整合后研发了表面载有雷帕霉素的第二代支架(DREAMS2.0), 其药物涂层的抗增殖作用较强, 可减少炎症反应。2016 年 Haude 等[20]对植入患者进行为期 3 年随访, 通过将造影结果、临床症状和药物治疗方

案充分结合, 最终得出随访过程中没有发现可能或确定的支架血栓形成。2016年6月, DREAMS2.0 获得了 CE 认证。目前, 上海交通大学研究团队致力于研发生物相容性更好、强度更高、均匀腐蚀的新型高性能医用镁合金材料系列(JDBM)。2021年1月研究团队对可降解镁合金骨钉用于人体安全性和有效性的临床试验进行了公开报道, 提升了我国骨科植入器械的技术水平, 相信可以进一步推动镁合金支架的临床应用[21]。

### 3.2. 铁合金

铁是生物体内重要的微量元素, 参与构成血红蛋白, 肌红蛋白及细胞色素等人体组分, 而且参与多种代谢过程, 可在人体内降解为一系列含铁化合物。纯铁的降解速率较慢, 为满足血管支架降解速率的要求, Hermawan 等[22]最早进行了利用合金化方法来提高纯铁腐蚀速率的研究, 后期材料学者在合金化过程中通过选择调整合金元素, 对热处理程序进行调整, 在保留延展性的基础上研制出高强度新型铁合金。铁合金的可降解性及优良的机械性能使其成为血管可降解支架的适宜材料。

铁基可降解支架(iron-based biodegradable stent, IBS)是中国开发设计的全球唯一一款铁基全降解金属支架, 该支架采用薄壁、小剖面设计, 支架梁厚度 70  $\mu\text{m}$ 。支架骨架为含 0.05% 氮元素的铁合金。使用氮化铁, 既可避免铁质生锈腐蚀, 又可以提高支架强度。支架表面覆盖由 PDLLA 和金属锌组成的涂层, 可延迟支架主体降解时间, 保证植入后早期支撑力[23]。动物试验通过建立小型猪冠脉支架植入模型, 对 IBS 支架的安全性和有效性充分研究分析, 最终得出 IBS 具有与钴铬依维莫司洗脱支架(cobalt chromium everolimus eluting stent, EES)相当的可操作性、中期疗效和安全性[24]。2021年5月, 先健公司生产的铁基可降解支架已被 FDA 获批, 用于对婴幼儿和青少年肺动脉狭窄患者的治疗, 且有望成为国内首款上市的铁基可降解支架, 将适应症拓展至冠脉植入领域。

## 4. 生物可吸收封堵器

对于大部分先天性心脏病患者而言, 封堵器介入治疗是首选方案, 目前应用最广泛的是镍钛合金封堵器, 由于该金属制品在体内不可降解, 永久植入后不利于伴发心律失常患者后期射频消融术等治疗, 同时还存在一些远期问题, 比如穿孔、炎症、镍过敏及封堵器移位脱落等并发症, 其中最常见的是镍离子过敏, 2009年先天性心血管介入研究联盟(CCISC)经过随访发现患者在术后2小时~1月发生过敏反应, 主要表现为荨麻疹、呼吸困难、发热或心包积液[25] [26]。此外, 行外科修补的先心病患者, 可发生房性快速性心律失常[27]。生物可吸收封堵器可以消除这些安全隐患和不良反应, 同时可吸收材料具有可控适宜的降解速率和形状记忆特点。

### 4.1. BioSTAR 封堵器

生物胶原基质来源于猪小肠粘膜下层, 主要由 I 型胶原为主的脱细胞基质, 具有修复所必需的生物相容性和强度, 并且可以被宿主组织重塑。1999年 Abraham 等[28]通过生物加工技术去除小肠粘膜层、肌层、浆膜层及非胶原成分, 从而保存了胶原基质的结构完整性、细胞相容性、强度及可塑性, 后将小肠胶原层压材料在 0.1% 过乙酸中漂洗, 利用真空密封和  $\gamma$  辐射进行彻底灭菌。

BioSTAR 封堵器是 2003 年由 Christian Jux 与美国波士顿 NMT 公司设计的第一代可吸收封堵器, 于 2006 年应用于临床。该封堵器生物可吸收薄膜采用小肠胶原层, 其厚度为 150  $\mu\text{m}$  至 200  $\mu\text{m}$ , 后将该薄膜与镍钛合金框架相缝合, 由于框架仍采用不锈钢材料, 此封堵器不可被完全吸收[29]。2006 年 Mullen 等[30]报道了 BioSTAR 封堵器 I 期临床试验结果示成功率尚可, 在临床应用中可见该封堵器具备一定的安全性。2015 年 Happel 等[31]对单中心试验随访的 34 例病例置入失败和术后早晚期并发症进行了报道: 早期并发症与其他封堵器大致相同, 然而, 金属框架导致心脏穿孔、免疫特性依法心律失常及装置脱落



等一些晚期并发症得到极大重视。因以上并发症限制了其在临床上的应用, 且因公司退出市场, 目前该封堵器已不再生产。虽然封堵器本身存在金属部分, 未能实现完全降解, 但该封堵器的设计理念是真正意义上的可降解封堵器, 并将“生物可降解”引入封堵器领域, 标志从合金封堵器向可降解封堵器的巨大进步。

## 4.2. 聚己内酯双伞封堵器

聚己内酯(polycaprolactone, PCL)是一种半结晶聚合物, 属于可再生资源, 其具有形状记忆的特性, 柔软性好, 伸长率较高, 是一种弹性非常好的生物材料[32]。炎症反应和降解与组织再生不匹配的问题, 主要由材料降解过快导致的, 恰好PCL降解速率均匀适当, 既可解决以上问题的同时产物又可完全吸收。在一定条件下, PCL可与单体或其他聚合物发生共聚混合反应, 适当性调整聚合物性能进而产生理想的聚合物材料。PCL可采用生物粘附微球、电纺丝纤维或制孔剂产生多孔状等技术发挥其可加工性[33]。

双伞封堵器(Double umbrella)是由新加坡理工大学研制的可完全降解房间隔缺损/卵圆孔未闭(ASD/PFO)封堵器。该封堵器左右心房的伞盘使用PCL制造, 具有更好的锚定性, 两伞盘上的薄膜由聚己内酯-丙交酯共聚物(polycaprolactone-lactide copolymer, PLC)制成[34]。有研究人员[35]将封堵器置入动物模型中, 术后1月随访通过超声心动图可见装置位置良好且无分流。此外, 该试验还发现封堵位置欠佳出现漏隙残留时, 在缺损处有大量炎症细胞及肉芽组织聚集和血栓形成, 出现此类病理征考虑以下2种原因: 1) 两伞间的连接处未达到预期弹性; 2) 置于较厚隔膜处的封堵器, 迫使张力增加产生创伤反应。由此可知, 此封堵器对材料弹性和输送定位的要求是非常严格的。这款封堵器在维持心脏结构完整和愈合过程中, 能否完全降解需要长期的研究随访来验证。

## 5. 展望

生物可降解材料在临床医学中广泛应用, 特别是在心血管介入治疗领域中的研发方兴未艾, 给介入治疗揭开了全新篇章。随着临床研究不断深入, 以及材料科学快速发展, 未来生物可降解材料的发展趋势是对聚合物进行功能和技术进一步结合, 适应医疗器械产业的发展要求, 研发新一代支架、封堵器、导管及组织修复材料等产品, 探索瓣膜等组织器官的人工构建, 积极推动应用生物3D打印技术和高端医疗器械产品国产化的进程。但与此同时, 也暴露出一些不可忽视的问题, 如对不同的植入物术后采用不同的评价方式及对照对象, 不利于植入物间的横向比较及经验总结, 也因之缺乏统一的评价标准。总之, 可降解材料在心血管介入领域中的发展是可观的, 虽道阻且艰, 相关问题必定会得以解决。

## 基金项目

国家自然科学基金(81860064)。

## 参考文献

- [1] Woudstra, P., Grundeken, M.J., Kraak, R.P., Hassell, M.E., Arkenbout, E.K., Baan, J., Vis, M.M., Koch, K.T., Tijssen, J.G., Piek, J.J., de Winter, R.J., Henriques, J.P. and Wykrzykowska, J.J. (2014) Amsterdam Investigator-Initiate D Absorb Strategy All-Comers Trial (AIDA Trial): A Clinical Evaluation Comparing the Efficacy and Performance of ABSORB Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold Strategy vs the XIENCE Family (XIENCE PRIME or XIENCE Xpedition) Everolimus-Eluting Coronary Stent Strategy in the Treatment of Coronary Lesions in Consecutive All-Comers: Rationale and Study Design. *American Heart Journal*, **167**, 133-140. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.09.017>
- [2] Quinlan, E., López-Noriega, A., Thompson, E., Kelly, H.M., Cryan, S.A. and O'Brien, F.J. (2015) Development of Collagen-Hydroxyapatite Scaffolds Incorporating PLGA and Alginate Microparticles for the Controlled Delivery of rhBMP-2 for Bone Tissue Engineering. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, **198**, 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.11.021>

- [3] Alizadeh-Osgouei, M., Li, Y. and Wen, C. (2018) A Comprehensive Review of Biodegradable Synthetic Polymer-Ceramic Composites and Their Manufacture for Biomedical Applications. *Bioactive Materials*, **4**, 22-36. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2018.11.003>
- [4] Ulery, B.D., Nair, L.S. and Laurencin, C.T. (2011) Biomedical Applications of Biodegradable Polymers. *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*, **49**, 832-864. <https://doi.org/10.1002/polb.22259>
- [5] 傅娜, 罗晓丁, 焦铁军, 等. 骨组织工程中应用的聚己内酯-聚乙二醇-聚己内酯静电纺丝支架[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(22): 3445-3450.
- [6] Sarker, M.D., Naghieh, S., Sharma, N.K., Ning, L. and Chen, X. (2019) Bioprinting of Vascularized Tissue Scaffolds: Influence of Biopolymer, Cells, Growth Factors, and Gene Delivery. *Journal of Healthcare Engineering*, **2019**, Article ID: 9156921. <https://doi.org/10.1155/2019/9156921>
- [7] Serruys, P.W., Ormiston, J.A., Onuma, Y., Regar, E., Gonzalo, N., Garcia-Garcia, H.M., Nieman, K., Bruining, N., Dorange, C., Miquel-Hébert, K., Veldhof, S., Webster, M., Thuesen, L. and Dudek, D. (2009) A Bioabsorbable Everolimus-Eluting Coronary Stent System (ABSORB): 2-Year Outcomes and Results from Multiple Imaging Methods. *The Lancet (London, England)*, **373**, 897-910. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60325-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60325-1)
- [8] Ali, Z.A., Serruys, P.W., Kimura, T., Gao, R., Ellis, S.G., Kereiakes, D.J., Onuma, Y., Simonton, C., Zhang, Z. and Stone, G.W. (2017) 2-Year Outcomes with the Absorb Bioresorbable Scaffold for Treatment of Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Seven Randomised Trials with an Individual Patient Data Substudy. *The Lancet (London, England)*, **390**, 760-772. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31470-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31470-8)
- [9] Kereiakes, D.J., Ellis, S.G., Metzger, C., Caputo, R.P., Rizik, D.G., Teirstein, P.S., Litt, M.R., Kini, A., Kabour, A., Marx, S.O., Popma, J.J., McGreevy, R., Zhang, Z., Simonton, C., Stone, G.W. and ABSORB III Investigators (2017) 3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, **70**, 2852-2862. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.010>
- [10] Xu, K., Fu, G., Xu, B., Zhou, Y., Su, X., Liu, H., Zhang, Z., Yu, B., Wang, X., Han, Y. and NeoVas OPC Investigators (2019) Safety and Efficacy of the Novel Sirolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold for the Treatment of de Novo Coronary Artery Disease: One-Year Results from a Prospective Patient-Level Pooled Analysis of NeoVas Trials. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, **93**, 832-838. <https://doi.org/10.1002/ccd.28067>
- [11] Han, Y., Xu, B., Fu, G., Wang, X., Xu, K., Jin, C., Tao, L., Li, L., Hou, Y., Su, X., Fang, Q., Chen, L., Liu, H., Wang, B., Yuan, Z., Gao, C., Zhou, S., Sun, Z., Zhao, Y., Guan, C. and NeoVas Randomized Controlled Trial Investigators (2018) A Randomized Trial Comparing the NeoVas Sirolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold and Metallic Everolimus-Eluting Stents. *JACC. Cardiovascular Interventions*, **11**, 260-272. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.09.037>
- [12] Han, Y., Xu, K., Xu, B., Fu, G., Wang, X., Li, Y. and NeoVas Randomized Controlled Trial Investigators (2021) Comparison between a Novel Sirolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold with Everolimus-Eluting Metallic Stent in Patients with Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up from the NeoVas RCT Study. *European Heart Journal*, **42**, ehab724.2139. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.2139>
- [13] Song, L., Sun, Z., Guan, C., Yan, H., Yu, M., Cui, J., Mu, C., Qiu, H., Tang, Y., Zhao, Y., Qiao, S., Suryapranata, H., Gao, R., Xu, B. and FUTURE-I Investigators (2020) First-in-Man Study of a Thinner-Strut Sirolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold (FUTURE-I): Three-Year Clinical and Imaging Outcomes. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, **95**, 648-657. <https://doi.org/10.1002/ccd.28722>
- [14] Song, L., Xu, B., Chen, Y., Zhou, Y., Jia, S., Zhong, Z., Su, X., Ma, Y., Zhang, Q., Liu, J., Wang, Y., Guan, C., Zheng, M., Qiao, S., Gao, R. and FUTURE-II Trial Investigators (2021) Thinner Strut Sirolimus-Eluting BRS versus EES in Patients with Coronary Artery Disease: FUTURE-II Trial. *JACC Cardiovascular Interventions*, **14**, 1450-1462. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.04.048>
- [15] 梅昕, 马凤森, 喻炎, 等. 高分子可降解生物材料的降解研究进展[J]. 材料导报, 2016(S1): 298-303.
- [16] 东家慧, 谭丽丽, 杨柯. 可降解镁基金属骨缺损修复材料的研究探索[J]. 金属学报, 2017, 53(10): 1197-1206.
- [17] 郑玉峰, 杨宏韬. 血管支架用可降解金属研究进展[J]. 金属学报, 2017, 53(10): 1227-1237.
- [18] Yang, J., Koons, G.L., Cheng, G., Zhao, L., Mikos, A.G. and Cui, F. (2018) A Review on the Exploitation of Biodegradable Magnesium-Based Composites for Medical Applications. *Biomedical Materials (Bristol, England)*, **13**, Article ID: 022001. <https://doi.org/10.1088/1748-605X/aa8fa0>
- [19] Haude, M., Erbel, R., Erne, P., Verheye, S., Degen, H., Vermeersch, P., Weissman, N., Prati, F., Bruining, N., Waksman, R. and Koolen, J. (2016) Safety and Performance of the Drug-Eluting Absorbable Metal Scaffold (DREAMS) in Patients with de Novo Coronary Lesions: 3-Year Results of the Prospective, Multicentre, First-in-Man BIOSOLVE-I Trial. *EuroIntervention*, **12**, e160-e166. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-15-00371>
- [20] Haude, M., Ince, H., Abizaid, A., Toelg, R., Lemos, P.A., von Birgelen, C., Christiansen, E.H., Wijns, W., Neumann, F.J., Kaiser, C., Eeckhout, E., Lim, S.T., Escaned, J., Onuma, Y., Garcia-Garcia, H.M. and Waksman, R. (2016) Sus-

- tained Safety and Performance of the Second-Generation Drug-Eluting Absorbable Metal Scaffold in Patients with *de Novo* Coronary Lesions: 12-Month Clinical Results and Angiographic Findings of the BIOSOLVE-II First-in-Man Trial. *European Heart Journal*, **37**, 2701-2709. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw196>
- [21] Xie, K., Wang, L., Guo, Y., Zhao, S., Yang, Y., Dong, D., Ding, W., Dai, K., Gong, W., Yuan, G. and Hao, Y. (2021) Effectiveness and Safety of Biodegradable Mg-Nd-Zn-Zr Alloy Screws for the Treatment of Medial Malleolar Fractures. *Journal of Orthopaedic Translation*, **27**, 96-100. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2020.11.007>
- [22] Hermawan, H., Dubé, D. and Mantovani, D. (2010) Degradable Metallic Biomaterials: Design and Development of Fe-Mn Alloys for Stents. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, **93**, 1-11.
- [23] Qi, Y., Qi, H., He, Y., Lin, W., Li, P., Qin, L., Hu, Y., Chen, L., Liu, Q., Sun, H., Liu, Q., Zhang, G., Cui, S., Hu, J., Yu, L., Zhang, D. and Ding, J. (2018) Strategy of Metal-Polymer Composite Stent to Accelerate Biodegradation of Iron-Based Biomaterials. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **10**, 182-192. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b15206>
- [24] Zheng, J.F., Qiu, H., Tian, Y., Hu, X.Y., Luo, T., Wu, C., Tian, Y., Tang, Y., Song, L.F., Li, L., Xu, L., Xu, B. and Gao, R.L. (2019) Preclinical Evaluation of a Novel Sirolimus-Eluting Iron Bioresorbable Coronary Scaffold in Porcine Coronary Artery at 6 Months. *JACC. Cardiovascular Interventions*, **12**, 245-255. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.10.020>
- [25] Jalal, Z., Hascoet, S., Baruteau, A.E., Iriart, X., Kreitmann, B., Boudjemline, Y. and Thambo, J.B. (2016) Long-Term Complications after Transcatheter Atrial Septal Defect Closure: A Review of the Medical Literature. *The Canadian Journal of Cardiology*, **32**, 1315.e11-1315.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.02.068>
- [26] Gordon, B.M. and Moore, J.W. (2009) Nickel for Your Thoughts: Survey of the Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium (CCISC) for Nickel Allergy. *The Journal of Invasive Cardiology*, **21**, 326-329.
- [27] Philip Saul, J., Kanter, R.J., Writing Committee, Abrams, D., Asirvatham, S., Bar-Cohen, Y., Blaufox, A.D., Cannon, B., Clark, J., Dick, M., Freter, A., Kertesz, N.J., Kirsh, J.A., Kugler, J., LaPage, M., McGowan, F.X., Miyake, C.Y., Nathan, A., Papagiannis, J., Paul, T. and Zimmerman, F. (2016) PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Use of Catheter Ablation in Children and Patients with Congenital Heart Disease: Developed in Partnership with the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the Governing Bodies of PACES, HRS, the American Academy of Pediatrics (AAP), the American Heart Association (AHA), and the Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Heart Rhythm*, **13**, e251-e289. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.02.009>
- [28] Abraham, G.A., Murray, J., Billiar, K. and Sullivan, S.J. (2000) Evaluation of the Porcine Intestinal Collagen Layer as a Biomaterial. *Journal of Biomedical Materials Research*, **51**, 442-452. [https://doi.org/10.1002/1097-4636\(20000905\)51:3<442::AID-JBM19>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-4636(20000905)51:3<442::AID-JBM19>3.0.CO;2-4)
- [29] Jux, C., Bertram, H., Wohlsein, P., Bruegmann, M. and Paul, T. (2006) Interventional Atrial Septal Defect Closure Using a Totally Bioresorbable Occluder Matrix: Development and Preclinical Evaluation of the BioSTAR Device. *Journal of the American College of Cardiology*, **48**, 161-169. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.02.057>
- [30] Mullen, M.J., Hildick-Smith, D., De Giovanni, J.V., Duke, C., Hillis, W.S., Morrison, W.L. and Jux, C. (2006) BioSTAR Evaluation Study (BEST): A Prospective, Multicenter, Phase I Clinical Trial to Evaluate the Feasibility, Efficacy, and Safety of the BioSTAR bioabsorbable Septal Repair Implant for the Closure of Atrial-Level Shunts. *Circulation*, **114**, 1962-1967. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.664672>
- [31] Happel, C.M., Laser, K.T., Sigler, M., Kececioglu, D., Sandica, E. and Haas, N.A. (2015) Single Center Experience: Implantation Failures, Early, and Late Complications after Implantation of a Partially Biodegradable ASD/PFO-Device (BioStar®). *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, **85**, 990-997. <https://doi.org/10.1002/ccd.25783>
- [32] 陈桂, 杨立宝, 关静, 张宝祥, 蔡海娇, 王胜难. 生物可降解材料及其在生物医学上的应用[J]. 新材料产业, 2018(12): 38-42.
- [33] Ulery, B.D., Nair, L.S. and Laurencin, C.T. (2001) Biomedical Applications of Biodegradable Polymers. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, **49**, 832-864.
- [34] Liu, S.J., Peng, K.M., Hsiao, C.Y., Liu, K.S., Chung, H.T. and Chen, J.K. (2011) Novel Biodegradable Polycaprolactone Occlusion Device Combining Nanofibrous PLGA/Collagen Membrane for Closure of Atrial Septal Defect (ASD). *Annals of Biomedical Engineering*, **39**, 2759-2766. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0368-4>
- [35] Duong-Hong, D., Tang, Y.D., Wu, W., Venkatraman, S.S., Boey, F., Lim, J. and Yip, J. (2010) Fully Biodegradable Septal Defect Occluder—A Double Umbrella Design. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, **76**, 711-718. <https://doi.org/10.1002/ccd.22735>